

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-126230

(43)Date of publication of application : 05.07.1985

(51)Int.Cl.

A61K 47/00
// A61K 31/43
A61K 31/545

(21)Application number : 58-233493

(71)Applicant : ASAHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 13.12.1983

(72)Inventor : NISHIKIDO JOJI
SUZUKI NOBUYUKI

(54) BETA-LACTAM AGENT COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To produce the titled composition having improved peroral absorptivity, by adding a sucrose fatty acid ester to a β -lactam antibiotic having excellent antibacterial activity and antibacterial spectrum but only poor peroral absorptivity.

CONSTITUTION: The objective β -lactam agent composition for oral administration is obtained by compounding 1pt.wt. of a β -lactam antibiotic (e.g. cephalosporin compound, penicillin compound, etc.) with 0.01W50pts.wt. of a sucrose fatty acid ester. Although β -lactam antibiotics have excellent safety, antibacterial activity and antibacterial spectrum and are used most frequently among the antibiotics, however, the β -lactam antibiotics are administered in the form of injection with little exception, and the peroral drug thereof has lower antibacterial activity than injection, etc. The addition of the sucrose fatty acid ester improves the peroral absorptivity, and gives a β -lactam agent having excellent antibacterial activity.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-126230

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)7月5日

A 61 K 47/00-
// A 61 K 31/43
31/545

7043-4C
7330-4C
6664-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 経口用β-ラクタム剤組成物

⑯ 特 願 昭58-233493

⑰ 出 願 昭58(1983)12月13日

⑱ 発 明 者 錦 戸 條 二 富士市敷島2番地の1 旭化成工業株式会社内
⑲ 発 明 者 鈴 木 伸 幸 延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
㉑ 代 理 人 弁理士 清 水 猛

明 細 書

1 発明の名称

経口用β-ラクタム剤組成物

2 特許請求の範囲

(1) ショ糖脂肪酸エステルを含有してなる経口用β-ラクタム剤組成物。

(2) β-ラクタム抗生物質がペニシリン化合物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

(3) β-ラクタム抗生物質がセファロsporin化合物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

(4) ショ糖脂肪酸エステルの配合量がβ-ラクタム抗生物質に対して、重量比で0.01~50倍である特許請求の範囲である特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれかに記載の組成物。

3 発明の詳細な説明

本発明は、経口用β-ラクタム剤組成物に関するものである。さらに詳しくは、ショ糖脂肪酸エステルを含有してなる経口用β-ラクタム剤組成物に関するものである。

β-ラクタム系抗生物質は、抗生物質の中でも、

安全性、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れ、最も使用頻度の高い抗生物質である。しかしながら、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れた薬剤は、ほとんどが注射剤であり、経口剤では、セファレキシンおよびその類似化合物が市販されているが、注射剤等に比較し抗菌力に劣っている。

本発明は、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れた経口吸収性の低いβ-ラクタム抗生物質に、ショ糖脂肪酸エステルを配合含有させることにより、経口吸収性が改善されるという新しい事実の発見に基づくものである。

この新しいβ-ラクタム剤組成物は、非経口投与で抗菌力を示すβ-ラクタム抗生物質の経口吸収性を増大せしめることを可能にしたものであり、本発明の意義は大きい。

β-ラクタム抗生物質としては、ペニシリン化合物、セファロsporin化合物があり、例えば、ペニシリン化合物では、アンピシリン、アモキシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、オキサシリン、メシリナム、ピ

ブメシリン、カルシリン、カルフェシリン、カリシリン、スルベニシリン、タランシリン、バカンシリン、チカルシリン、ビペラシリン、アメルシリン、メズロシリン、ビバジシリン、サイクラシリン、ヘタシリン等が挙げられ、セファロsporin化合物としては、セファゾリン、セファビリン、セファロリジン、セフスロジン、セファロチン、セファマンドール、セファトリジン、セファセトリル、セフォチアム、セフォラニド、セフトゾール、セフォキシチン、ラモキシセフ、セフメタゾール、セフォチタン、セフピラミド、セファログリシン、セファレキシン、セファドロキシル、セフロキサジン、セフラジン、セファクロール等が挙げられる。

上記β-ラクタム抗生物質以外のペニシリンおよびセファロsporinにおいても、本発明は適用でき、これらの化合物に限定される必要はない。

次に、本発明に使用されるシヨ糖脂肪酸エステルは、脂肪酸の炭素数が5個から25個のものが好ましく用いられ、天然に得られるもの、合成に

よつて得られるものでもよいが、好適には天然に得られるものが使用される。該脂肪酸としては、直鎖状、分岐状のものがあるが、好ましくは直鎖状のものが使用される。シヨ糖1分子に脂肪酸が1個(モノエステル型)、2個(ジエステル型)、3個(トリエステル型)結合したものが存在するが、これらの混合物であつてもよい。例えば、好ましく用いられる脂肪酸としては、カプロン酸、カプリン酸、シリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、オレイン酸等であり、これらの混合エステルであつてもよい。シヨ糖には1級アルコールが3個存在し、モノエステル型、ジエステル型、トリエステル型の組成比を変えることができる。

本発明にかかるシヨ糖脂肪酸エステルの配合量は、β-ラクタム系抗生物質に対して、重量比で0.01~50倍の範囲で用いることができ、好ましくは0.05~20倍である。

本発明の組成物においては、β-ラクタム系抗生物質とシヨ糖脂肪酸エステルを、水あるいはリ

ン酸バッファー溶液(pH 7)に溶解あるいは懸濁し、投与することができるが、その他に、β-ラクタム系抗生物質に対して、シヨ糖エステルを粉末状で混合し、常法により湿式製粒法または乾式製粒法で顆粒を製造するか、粉末のままでカプセルに充填し、カプセル剤とするか、または適当な賦形剤を添加後打錠し、錠剤とすることもできる。

実施例1

セファゾリンナトリウム塩40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(結合脂肪酸はステアリン酸約50%、パルミチン酸約70%であり、エステル組成はモノエステル約70%、ジトリエステル30%の組成比を有するもの)15mg/kgに相当する量を水に混合したものを、ウイスター系ラット(7週令、♂)に経口投与を行なつた。対照として、セファゾリンナトリウム塩の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

各ラットは24時間にわたり尿採取し、尿中のセファゾリン量は、バイオアッセイ法および高速液体クロマトグラフィーにより定量を行なつた。

バイオアッセイ法においては、試験菌はB. Subtilis ATCC 6633もしくはE. Coli NIHJ-JC2を用いて測定を行ない、高速液体クロマトグラフィーにおいては、マイクロボンドパック C₁₈を分析用カラムとして用いた。

セファゾリンの尿中排泄率(%)

セファゾリンナトリウム	40 mg/kg)	26%
シヨ糖脂肪酸エステル	15 mg/kg		
セファゾリンナトリウム	40 mg/kg		6%

実施例2

セフォキシチン40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル20mg/kg(結合脂肪酸はステアリン酸約70%、パルミチン酸約30%で、モノエステル約70%、ジトリエステル約30%の組成比を有するもの)に相当する量をリン酸バッファー溶液(pH 7)に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラット(7週令、♂)に経口投与した。対照として、セフォキシチンの同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

尿中排泄率は、実施例1と同様の方法により測定を行なった。

セフォキシチンの尿中排泄率 (例)

セフォキシチン	40 mg/kg)	20%
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg		
セフォキシチン	40 mg/kg		3%

実施例3

セフアモンドール40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(結合脂肪酸はオレイン酸約70%、モノエステル約70%、ジトリエステル約30%の組成比を有するもの)20 mg/kgに相当する量をリン酸バッファー溶液(pH7)に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラット(7週令、8)に経口投与した。対照として、セフアモンドールの同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

尿中排泄率は、実施例1と同様の方法により測定を行なった。

実施例5

セフォチアムナトリウム塩40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(結合脂肪酸はラウリン酸約50%、モノエステル70%、ジトリエステル50%組成比のもの)20 mg/kgに相当する量をカプセルに充填し、ビーグル犬(約10kg)に経口投与を行なった。対照として、セフォチアムナトリウム塩の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにカプセルに充填し、ビーグル犬に経口投与した。

尿中回収率の測定方法は、実施例1と同様の方法によつて行なった。

セフォチアムの尿中排泄率 (例)

セフォチアムナトリウム	40 mg/kg)	21%
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg		
セフォチアムナトリウム	40 mg/kg		4%

実施例6

セフアゾリンナトリウム塩40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(結合脂肪酸はステアリン酸約

セフアモンドールの尿中排泄率 (例)

セフアモンドール	40 mg/kg)	23%
シヨ糖脂肪酸エステル	100 mg/kg		
セフアモンドール	40 mg/kg		5%

実施例4

カルベニシリン40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(カプリン酸約80%、モノエステル50%、ジトリエステル50%)40 mg/kgに相当する量をリン酸バッファー溶液(pH7)に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラット(7週令、8)に経口投与した。対照として、カルベニシリンの同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

尿中排泄率は、バイオアッセイ法によつて行なった。

カルベニシリンの尿中排泄率 (例)

カルベニシリン	40 mg/kg)	14%
シヨ糖脂肪酸エステル	40 mg/kg		
カルベニシリン	40 mg/kg		1%

70%、ペルミタン酸約30%のもので、モノエステル約50%、ジトリエステル70%の組成比を有するもの)15 mg/kgに相当する量を水に混合したものを、ウイスター系ラット(7週令、8)に経口投与を行なった。対照として、セフアゾリンナトリウム塩の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

尿中排泄率の測定は実施例1と同様の方法により行なった。

セフアゾリンの尿中排泄率 (例)

セフアゾリンナトリウム	40 mg/kg)	20%
シヨ糖脂肪酸エステル	15 mg/kg		
セフアゾリンナトリウム			6%

また、シヨ糖脂肪酸エステルの下記の組成のものを使用した時の尿中回収率は以下のとおりである。その他は、上記方法とまったく同じ条件で行なった。

セファゾリンの尿中排泄率 (例)

(1) シヨ糖脂肪酸エステル(1)

(結合脂肪酸はステアリン酸約70%,
 パルミチン酸約30%で、モノエステ
 ル約20%,ジトリエステル約80%
 の組成比)

18%

(2) シヨ糖脂肪酸エステル(2)

(結合脂肪酸はステアリン酸約30%,
 パルミチン酸約70%で、モノエステ
 ル約75%,ジトリエステル25%の
 組成比のもの)

55%

実施例7

セファゾリン300gとデンプン30gを均一に
 混合し、次いで適量の水を加えて練合する。さらに
 シヨ糖脂肪酸エステル250g(結合脂肪酸はステ
 アリン酸約30%, パルミチン酸約70%であり、
 エステル組成はモノエステル約70%,ジトリエス
 テル30%を有するもの)とデンプン55gを適量
 の水を加えて練合する。

二つの練合物を真空乾燥し、製粒した後、ステア
 リン酸マグネシウム5g、結晶セルロース10gを

加え混合する。この混合物をカプセルに充填し、
 ビーグル犬(約10kg)にセファゾリンが10mg
 /kgになる量を経口投与した。

セファゾリンの尿中排泄率 (例)

51%

実施例8

7-[D-(+)-マンデルアミド]-5-[[(5-メチ
 ル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオ]
 メチル]-3-セフェム-4-カルボン酸(化合物
 A)40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(結合脂
 肪酸はパルミチン酸約70%,ステアリン酸約30
 %,モノエステル約70%,ジトリエステル約30
 %)10mg/kgに相当する量をリン酸バッファ
 ー溶液(pH7)に溶解もしくは懸濁したものを、ウ
 イスター系ラット(7週令,8)に経口投与した。
 対照として、シヨ糖脂肪酸エステルを添加しない
 上記セファロスピリン(化合物A)の同量をラッ
 トに経口投与した。

尿中排泄率は、実施例1と同様の方法により測

定を行なった。

化合物Aの尿中排泄率 (例)

化合物A	40 mg/kg)	29%
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg		
化合物A			7%

代理人 清水

